Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Untersuchungen zur tubulären Rückresorptionskapazität für Glukose bei langdauernder Zuckerbelastung.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Lohse

aus Hagen

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0096

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Untersuchungen zur tubulären Rückresorptionskapazität für Glukose bei langdauernder Zuckerbelastung.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Lohse

aus Hagen

Würzburg 1955

Referent: Privatdozent Dr. med. J. M o e l l e r

Korreferent: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

Tag der mündl. Prüfung:

12. Jan. 1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Methodik

III. Ergebnisse

1. Diabetiker

2. Nichtdiabetiker

3. Nierenkranke

4. Zur Frage der Inulinclearance

IV. Besprechung

V. Zusammenfassung

VI. Tabellen

Zur Frage der Nierenschwelle für Zucker sind schon viele Untersuchungen durchgeführt worden. Zunächst waren es vergleichende Beobachtungen zwischen Blutzucker- und Harnzuckerausscheidung. Auf Grund der Mikropunktionen von R i c h a r d s und Mitarbeitern ist bekannt, daß der Primärharn alle kristalloid gelösten Substanzen einschließlich Zucker in der gleichen Konzentration wie das Blutplasma enthält. Diese Erkenntnisse ergaben zusammen mit der Bestimmung des Glomerulusfiltrates (R e h b e r g , R i c h a r d s u. S h a n n o n u.a.) eine Möglichkeit, die tubuläre Rückresorption und die Nierenschwelle für Glukose rechnerisch zu bestimmen. Das Produkt aus Glomerulusfiltrat und Blutzucker ergibt die Menge des filtrierten bzw. die Menge des den Tubuli angebotenen Zuckers (load). Dieser Zucker wird von den Tubuli quantitativ rückresorbiert (mg/min). Die Menge des Zuckers, die diese tubuläre Rückresorptionskapazität (Tmg) übersteigt, erscheint im Urin (mg/min). Die Zuckerschwelle ist also in erster Linie abhängig von der Tmg, ferner von der Größe des Glomerulusfiltrates und der Höhe des Blutzuckers. Eine ausführliche Übersicht der Problematik findet sich in einer Monographie von O. S p ü h l e r . In der vorliegenden Arbeit hatte sich die Frage ergeben, ob bei längerer Untersuchungsdauer die tubuläre Rückresorption bzw. die Nierenschwelle für Glukose sich ändert und ob bei Diabetikern und Nichtdiabetikern gleiche Verhältnisse bestehen.

M e t h o d i k .

Die Versuchspersonen, Nierengesunde, Diabetiker und Nierenkranke blieben am Morgen der Untersuchung nüchtern und erhielten etwa 1 Stunde vor Versuchsbeginn 600 ccm dünnen Tee. Zur Blutzuckererhöhung über den Schwellenwert wurden die Nichtdiabetiker mit einer Dauertropfinfusion einer 20 %igen Traubenzuckerlösung intravenös belastet. Die Diabetiker erhielten

100 g Traubenzucker per os. Etwa 30 Minuten nach Beginn der Zuckerbelastung wurde mit dem Versuch begonnen, nachdem die Zuckerausscheidung im Urin positiv war. Auch in den Abbildungen ist die Zeit in Minuten erst von diesem Zeitpunkt an aufgetragen worden. Die längsten Beobachtungen erstreckten sich über 3 Stunden und 25 Minuten, so daß bei diesen Patienten eine Blutzuckersteigerung von fast 4 Stunden vorlag.

Zur Bestimmung des Glomerulusfiltrates bedienten wir uns in allen Fällen der Methode von P o p p e r , M a n d e l und M a y e r mit endogenem Kreatinin. In mehreren Fällen wurde gleichzeitig die Inulinclearance*) nach der Methode von R o e , E p s t e i n und G o l d s t e i n mit essigsaurem Resorcinol-Thioharnstoff-Reagenz durchgeführt. Lediglich bei der Berücksichtigung des erhöhten Blutzuckers und Urinzuckerspiegels wichen wir von der angegebenen Methode ab, indem der Zucker nicht mit Hefe vergoren, sondern mit Hilfe einer Eichkurve rechnerisch eliminiert wurde. Wir ließen Zuckerlösungen zwischen 200 mg% und 5 g% reagieren und fanden ein lineares Ansteigen der Extinktion. Verglichen mit Inulin ist die Farbreaktion der Glukose sehr gering. Es entsprechen 1000 mg% Glukose annähernd 1 mg% Inulin. Es wurde untersucht bei möglichst gleichbleibendem Plasmaspiegel. Hierzu erfolgte vor Anlegen der Traubenzuckerinfusion eine Injektion von 3 - 5 g Inulin in 10 %iger Lösung. Weitere 6 - 10 g Inulin waren der Infusionslösung zugesetzt. Es wurde so ein Inulinplasmaspiegel zwischen 20 und 40 mg% erreicht. Die erforderlichen Blutentnahmen wurden zu Anfang und am Ende jeder Urinsammelperiode durch einzelne Venenpunktionen mit dünner Nadel vorgenommen. Gleichzeitig erfolgte die Entnahme von Kapillarblut zur Blutzuckerbestimmung nach H a g e d o r n - J e n s e n .

Der Urin wurde mittels Dauerkatheter entnommen. Wir verzichteten auf Blasenspülung und ließen stattdessen dem Urin

---

*) Für Überlassung der Inulinpräparate sind wir der Deutschen Laevosan-Gesellschaft Linz und der Firma C. F. Boehringer Mannheim zu Dank verpflichtet.

dauernd freien Abfluß. Die Urinsammelperioden begannen und endeten je nach der Größe des Harnflusses mit 2 oder 3 Minuten Verzugszeit nach Entnahme des Blutzuckers. Die Dauer der einzelnen Urinsammelperioden wurde bei jeder Versuchsperson annähernd gleich lang gehalten, von Versuch zu Versuch aber ganz entsprechend der beabsichtigten Länge und der erwarteten Blutzuckersteigerung verschieden lang gestaltet. Die Bestimmung des Urinzuckers erfolgte durch Polarisation.

Berechnung der tubulären Rückresorptionskapazität für Glukose (Tmg).

1) $\frac{\text{Glomerulusfiltrat (ccm/min) x mittlerer Blutzucker (mg\%)}}{100}$

= filtrierter Zucker = load (mg/min).

2) load (mg/min) - ausgeschiedener Zucker (mg/min)

= rückresorbierter Zucker (mg/min)

3) $\frac{\text{Rückresorbierter Zucker (mg/min) x 100}}{\text{Glomerulusfiltrat (ccm/min)}}$ = Zuckerschwelle (mg%)

Der Terminus Tmg, den wir der Einfachheit halber verwenden, ist nicht ganz korrekt, da die tubuläre Rückresorption der Glukose zwischen einem Minimalwert (Tg) und Maximalwert (Tmg) schwanken soll (S z e n e s und F ö l d i , G o v a e r t s). Ob die von uns ermittelten Werte in allen Fällen der maximalen tubulären Rückresorptionskapazität für Glukose (Tmg) entsprechen, ist fraglich, da die Blutzuckersteigerung in mehreren Fällen nicht die Höhe erreicht, wie sie von den genannten Autoren zur Erzielung der maximalen tubulären Rückresorption gefordert wird.

Ergebnisse.

Es wurden 7 gesunde Männer (Tabelle 1a), 7 gesunde Frauen (Tabelle 1b), 9 diabetische Männer (Tabelle 2a), 3 diabetische Frauen (Tabelle 2b) und 3 nierenkranke Patienten (Tabelle 3) untersucht. Aus bestimmten Gründen, die wir später erörtern, soll die Inulinclearance unberücksichtigt bleiben. Unsere ganzen Betrachtungen zur Frage der Zuckerrückresorption und Nierenschwelle fußen aus bestimmten Gründen auf den Ergebnissen der Kreatininclearance. Bei der Betrachtung der Größe des Glomerulusfiltrates (GFR), das wir in allen Fällen einzeln zu jeder Urinsammelperiode bestimmt haben, fallen die zum Teil recht erheblichen Schwankungen auf, denen dieser Wert bei den einzelnen Patienten unterworfen ist. Der Einfluß der Clearance auf die Berechnung von load, Zuckerrückresorption und Schwelle ist aber erheblich, so daß eine der eigentlichen Untersuchung vorausgeschickte einmalige Bestimmung des Glomerulusfiltrates, wie es von R o b e r t s o n und G r a y durchgeführt ist, zu falschen Ergebnissen führt. Unsere Blutzuckerwerte bewegen sich mit wenigen Ausnahmen zwischen 150 und 450 mg%. Der Anstieg und Abfall geht im allgemeinen langsam vor sich und die Schwankungen nach oben und unten übersteigen während einer einzelnen Untersuchung in 6 Fällen 100 mg% und in 1 Fall 200 mg%. Die Dauer der Beobachtung ist bei den einzelnen Fällen vermerkt und wie in der Methodik betont, besteht die Zuckerbelastung schon etwa 30 Minuten vor Versuchsbeginn. Es handelt sich also in den meisten Fällen um langfristige Untersuchungen.

1) Diabetiker.

Übersteigt der glomerulär filtrierte Zucker = load die Rückresorptionskapazität der Tubuli für Glukose = Tmg, d. h. wenn der Quotient load/Tmg größer als 1 wird, so erscheint Zucker im Urin (Abb. 1). Hier sind die Werte aller nierenge-

sunden Patienten und Diabetiker eingezeichnet. Es fällt sofort das nahezu lineare Verhältnis zwischen load und Tmg bei den Diabetikern auf. Eine Gerade entsprechend dem Quotienten load/Tmg = 1,25 entspricht den Punkten der Diabetiker. Eine zweite Gerade entsprechend dem Quotienten 1,0 bezeichnet einen Zustand, in dem load = Tmg ist, d. h. das ganze Angebot wird rückresorbiert, der Urin ist zuckerfrei. Der waagerechte Abstand der Punkte von der Geraden load/Tmg = 1 entspricht der Zuckerausscheidung im Urin (mg/min), der Abstand von der Ordinate der Zuckerrückresorption durch die Tubuli (mg/min). Mit steigendem Angebot nimmt die rückresorbierte Menge bei den Diabetikern entsprechend zu. Ein Vergleich mit der Tabelle 2a und b zeigt, daß diese Feststellung im Wesentlichen auch bei den einzelnen Patienten zutrifft. Wir schließen daraus, daß bei Diabetikern mit steigendem load die Zuckerrückresorption erheblich zunimmt und daß auch bei längerer Untersuchungsdauer das Verhältnis von Angebot zu Rückresorption gleichbleibt. Nur der Fall 24 (Diabetikerin mit Morgagni Syndrom) macht hiervon eine Ausnahme, indem die Rückresorption im Verhältnis zum Angebot im Laufe der Zeit über 161 min. stark zurückgeht, was in einem ungewöhnlichen Ansteigen des Quotienten zum Ausdruck kommt. Dies entspricht den Befunden bei Nichtdiabetikern.

2) Nichtdiabetiker.

Stellen wir den Befunden bei Diabetikern die Normalfälle der Tabelle 1a und b gegenüber, so ist in Abb. 1 die große Streuung auffallend. Man findet mit zunehmender Untersuchungsdauer im Verhältnis zum load und auch absolut ein starkes Abfallen der Rückresorption. Dieser Zeitfaktor wird besonders bei den Fällen 2, 4, 11, 12 und 14 deutlich, wo trotz steigendem Angebot die rückresorbierte Menge in der gleichen Zeiteinheit stark abfällt bei entsprechender Vermehrung der Zuckerausscheidung im Urin. Dies kommt in dem Verhältnis load/Tmg

durch ein Ansteigen der Quotienten zum Ausdruck. In Abb. 2 wurden die Quotienten load/Tmg jedes einzelnen Versuches der Tabelle 1 und 2 zur Zeit (min.) in Beziehung gesetzt und zusammengehörende Punkte untereinander verbunden. Es geht aus dieser Abbildung deutlich hervor, daß bei den Diabetikern das Verhältnis von Angebot zu Rückresorption auch bei längerer Untersuchungsdauer gleich bleibt, während bei den nichtdiabetischen Patienten ein deutlicher Anstieg dieser Beziehung vorhanden ist. Die letzte Erhöhung bei Fall 7 trat unter einem Schüttelfrost mit Blutdruckabfall ein. Bei längerer Untersuchungsdauer sinkt die tubuläre Rückresorption nicht nur absolut, sondern auch relativ zum Angebot. Dies erklärt die große Schwankungsbreite der Normalfälle, wie sie in Abb. 1 zur Darstellung kommt. Nur die Fälle 1, 6, 8 und 9 - mit Ausnahme von Fall 9 handelt es sich um jugendliche Patienten - liegen mit dem Verhältnis load/Tmg im Bereich der Diabetiker. Sie haben also wie diese in Abhängigkeit vom Angebot eine gute Rückresorptionskapazität für Glukose auch über längere Zeit.

Die Höhe des Blutzuckers hat auf die Größe der Rückresorption einen geringeren Einfluß (Abb. 3). Zwischen Blutzucker und Schwelle (Abb. 4) besteht dagegen eine etwas deutlichere Beziehung, wie dies auch zwischen Clearance und Rückresorption (Abb. 5) der Fall ist. Die Schwelle zeigt eine klare Abhängigkeit von der Rückresorption (Abb. 6).

3) Nierenkranke.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bei 3 Patienten mit pathologischem Nierenbefund (Tab. 3) sind in den Abbildungen nicht enthalten. Es handelt sich bei Fall 27a und b um zwei Untersuchungen 4 und 12 Wochen nach schwerer Gefäßinsuffizienz mit Shocksyndrom und ausheilender tubulärer Insuffizienz (W o l l h e i m). Bei der ersten Untersuchung bleibt selbst bei sehr langer Beobachtungsdauer das Verhältnis zwischen load und Rückresorption gleich. Es zeigt sich also ein Verhalten, wie

es weiter oben schon bei Diabetikern gefunden wurde. Bei einer zweiten kurzen Untersuchung kommt es dagegen bei auffallender Normalisierung des Glomerulusfiltrates und gleichbleibendem load zu einem starken Abfall der Rückresorption, wie wir es sonst nur bei Nichtdiabetikern bzw. Gesunden finden. Bei diesem Fall ist es auch klinisch zu einer völligen Wiederherstellung der tubulären Funktion gekommen. Bei Fall 28 handelt es sich um eine akute Pyelonephritis bei Prostatahypertrophie. Die klinischen Befunde und der steigende Rest-N weisen auf das Vorliegen einer tubulären Insuffizienz hin (W o l l h e i m). Auffallend ist hier das Verhältnis der Kreatinin- zur Inulinclearance, das sich aus einer abnormen Rückdiffusion des Kreatinins ergibt. Die Inulinclearance dürfte hier also die Größe des Glomerulusfiltrates annähernd richtig wiedergeben und der Quotient load/Tmg entspricht dem Verhältnis bei Nierengesunden. Bei Fall 29 handelt es sich um eine chronische Cystopyelonephritis mit konstantem Rest-N um 80 mg% und Kreatinin im Serum = 3,15 mg%. Auffallend ist die große Diskrepanz zwischen der Kreatinin- und Inulinclearance, die beide nicht den wahren Verhältnissen entsprechen werden, worauf M o e l l e r schon hingewiesen hat. Trotz hoher Blutzuckerwerte ist die Glykosurie verhältnismäßig gering und mit steigendem load kommt es in gleichem Verhältnis zu einem Ansteigen der Rückresorption und Schwelle auf ungewöhnlich hohe Werte, was durch ein passives Rückdiffundieren der Glukose im Tubulus erklärt werden kann, wie es von M o e l l e r und R e x schon ausführlich beschrieben wurde.

4) Zur Frage der Inulinclearance.

Normalerweise ist die Inulinclearance, soweit sie bei uns mitbestimmt wurde, deutlich kleiner als die Kreatininclearance. Bei Anwendung beider Methoden beträgt der Mittelwert der Kreatininclearance 120 ccm/min, der Inulinclearance 97 ccm/min. Das Verhältnis Kreatinin/Inulinclearance bei einer Zuckerinfusion = 1,24. Eine Ausnahme hiervon macht Fall 1 in der ersten Urin-

sammelperiode, wo beide Clearancen praktisch gleich sind, Fall 3 in der ersten Periode, wo die Inulinclearance größer ist, ferner bei zwei Diabetikern (Fall 16 und 19), bei denen die Inulinclearance gegen Ende der Beobachtung größer als die Kreatininclearance wird. Weiterhin ist auffällig, daß die tubuläre Rückresorption und Schwelle mit der Inulinclearance gerechnet, auf sehr niedrige zum Teil negative Werte sinkt (Fall 3, 4, 11, 12, 14). Es wird pro Minute mehr Zucker im Urin ausgeschieden, als glomerulär filtriert wird, was nur durch eine zu niedrige Bestimmung des Glomerulusfiltrates mit Hilfe der Inulinclearance und damit des load erklärt werden konnte. Methodische Fehler müssen in Betracht gezogen und können nicht vollständig ausgeschlossen werden.

B e s p r e c h u n g .

Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse kommen wir zu einigen wichtigen Folgerungen: Die tubuläre Rückresorption für Glukose ist keine feste Größe. Man erkennt bei den Diabetikern mit Vermehrung des Angebotes ein nahezu lineares Ansteigen der Rückresorption auch bei langdauernder Zuckerbelastung (Abb. 1), während es bei den Nichtdiabetikern in den meisten Fällen zu einer Verminderung der Rückresorption kommt. Aus Tabelle 1a und b ist zu entnehmen, wie bei längerer Untersuchungsdauer die Glykosurie zunimmt bei gleichzeitigem Nachlassen der Rückresorption, ohne daß eine Beziehung zur Höhe des Blutzuckers und insbesondere zum load besteht. Am besten kommt dies in dem Verhältnis load/Tmg zur Darstellung. Der Anstieg dieses Quotienten bei den meisten nichtdiabetischen Patienten besagt, daß sich im Laufe der Untersuchung dieses Verhältnis zu Ungunsten der Rückresorption ändert, wogegen es bei den diabetischen Patienten gleich bleibt (Abb. 2). Wir stimmen mit W a t s c h i n g e r überein, daß bei einer Erhöhung des Quotienten load/Tmg auf 1,25 und mehr, das heißt, wenn das Zuk-

kerangebot die Rückresorptionskapazität um 20 % und mehr übersteigt, die Tubuli maximal gesättigt sind. Unter diesen Verhältnissen finden wir aber nur bei wenigen Nichtdiabetikern Größen der Rückresorption, wie sie von G o l d r i n g und C h a s i s im Mittel für Männer mit 375 mg/min und Frauen mit 303 mg/min auf 1,73 qm Körperoberfläche bezogen angegeben werden. Vielmehr finden wir nach längerer Untersuchung trotz ausreichendem Angebot ein starkes Abfallen der Rückresorption.

Im Hinblick auf die von uns untersuchten Diabetiker stimmen wir mit F r a n k , G o v a é r t s , S z e n e s und F ö l d i u.a. überein, die abhängig von der Höhe des Blutzuckers eine minimale (Tg) und maximale (Tmg) Rückresorptionskapazität bzw. Schwelle für Glukose gefunden haben. Nach unseren Untersuchungen besteht eine feste Beziehung zwischen load und Rückresorptionskapazität (Abb. 1). Zwischen Blutzucker und Rückresorption (Abb. 3) besteht kaum und zwischen Blutzucker und Schwelle (Abb. 4) nur eine geringe graphisch ins Auge fallende Beziehung. Die Größe des Glomerulusfiltrates, aus dem sich durch Multiplikation mit dem Blutzucker das Angebot errechnet, hat einen deutlichen Einfluß auf die Rückresorption (Abb. 5). Auch zwischen Rückresorption und Schwelle besteht eine klare Abhängigkeit (Abb. 6).

Die Zuckerrückresorption durch die Tubuli unterliegt einem aktiv zellulär energetischen Prozeß. (Literatur siehe bei K l e i n s c h m i d t und S p ü h l e r). Dabei wird für Diabetiker zum Teil eine normale Rückresorption, in anderen Fällen eine beschleunigte und von F a r b e r , B e r g e r und E a r l e auch eine Steigerung der maximalen Rückresorption gefunden. Eine Erhöhung der Nierenschwelle für Glukose, die nicht allein auf einer Einschränkung der Filtration sondern vielmehr auf abnorm großer tubulärer Zuckeraufnahme beruhen könnte, ist bei der diabetischen Glomerulosklerose, im Coma diabeticum und bei tubulärer Insuffizienz bekannt (M o e l l e r , M o e l l e r und R e x).

Betrachten wir die Ergebnisse dieser Arbeit unter den eben angegebenen Gesichtspunkten, so müssen wir bei den Diabetikern

eine Zuckerrückresorption annehmen, die selbst bei langdauernder Zuckerbelastung nicht ermüdet. Bei nichtdiabetischen Versuchspersonen besteht ein aktiver Mechanismus der Rückresorption, der jedoch von Fall zu Fall eine sehr wechselnde Funktionstüchtigkeit zeigt und sich im Laufe der Zeit zu erschöpfen scheint. Dies äußert sich besonders in einem Anstieg des Quotienten (load/Tmg) bei längerer Untersuchungsdauer (Abb. 2). Es liegen von F r a n k , F a b e r und H a n s e n und H i m s w o r t h beim Menschen und von W e i l e r beim Schwein Untersuchungen vor, die bei Zuckerbelastung mit steigendem Blutzucker eine normale Nierenschwelle und nach Abklingen der Hyperglykämie bei fallendem Blutzucker eine erniedrigte Schwelle mit Fortbestehen der Glykosurie fanden. Wir schließen daraus, daß es auch bei diesen Versuchen unter der Zuckerbelastung zu einer Erschöpfung der tubulären Rückresorption gekommen ist.

Bei zwei Fällen mit tubulärer Insuffizienz (Fall 27a, 29) ist ähnlich wie bei den Diabetikern auch bei langdauernder Zuckerbelastung das Verhältnis load/Tmg gleich geblieben. Infolge schwerer tubulärer Schädigung kommt es bei Fall 29 in Abhängigkeit vom load zu abnorm großer Zuckeraufnahme durch die Tubuli und zu starker Erhöhung der Schwelle, was nur durch eine passive Rückdiffusion der Glukose erklärt werden kann (M o e l l e r und R e x). Auffällig erscheint uns in diesem Zusammenhang das gleichsinnige Verhalten von Diabetikern und Patienten mit tubulärer Insuffizienz und der Ausfall von Versuch 27b, wo es nach Ausheilung des tubulären Schadens mit Normalisierung des Glomerulusfiltrates und der tubulären Funktion zu einem Abfall der Rückresorption kommt entsprechend der Ermüdung eines aktiven Resorptionsmechanismus bei normalen Versuchspersonen. Während bei den Nierengesunden die Rückresorption im Verhältnis zum Angebot abnimmt (Anstieg des Quotienten load/Tmg), bleibt bei den Diabetikern und bei den tubulären Insuffizienzen dieses Verhältnis unverändert. Dies kommt besonders in Fall 29 zur Darstellung. Trotz Erhöhung des Glomerulusfiltrates und Blutzuckers ändert sich der Quotient nur wenig. Es muß daher die passive Rückdiffusion in erster Linie vom Kreislauf bestimmt werden. Aus Abb. 5

geht ja auch hervor, daß das Glomerulusfiltrat und damit der Kreislauf bei den Nierengesunden einen relativ großen Einfluß auf die Rückresorption hat. Diese Beobachtungen geben Berechtigung zu der Frage, ob nicht bei Diabetikern, besonders wenn die tubuläre Rückresorption erhöht gefunden wird (F a r b e r , B e r g e r und E a r l e), neben der aktiven Glukoseresorption eine passive Rückdiffusion vorliegt, wie sie infolge Permeabilitätsstörungen bei der diabetischen Glomerulosklerose (K l e i n s c h m i d t), im Coma diabeticum mit Schocksyndrom und bei tubulärer Insuffizienz (M o e l l e r und R e x) behauptet wird.

Sobald eine tubuläre Schädigung stärkeren Ausmaßes vorliegt, ergeben die Kreatinin- und die Inulinclearance keine brauchbaren Werte mehr. Entsprechend der Molekülgröße kommt es zur Rückdiffusion des Kreatinins und des Inulins durch die Tubuluswand, wie es M o e l l e r und M a r q u a r d t im Tierversuch nachgewiesen haben. Solche Störungen der Ausscheidung müssen auch für die Versuche 27a, 28 und 29 angenommen werden, so daß alle weiteren Berechnungen mit Vorbehalt verwertet werden müssen. So kommt auch F r a n k zu einem falschen Schluß, wenn er im Coma diabeticum mit Schocksyndrom und Niereninsuffizienz bei nur mäßigem Blutdruckabfall die ungewöhnlich niedrigen Inulinclearancen für wahr nimmt und die hohen Blutzuckerwerte bei fehlender Zuckerausscheidung im Urin auf eine mangelnde Filtration bei normaler Rückresorption bezieht. Unseres Erachtens kommt es in diesen Fällen bei erhaltener Filtration infolge tubulärer Insuffizienz zu abnormer Rückdiffusion des Primärharnes einschließlich Glukose und einem Teil des Inulins. M o e l l e r und R e x haben auf diese Nierenfunktionsstörungen bei tubulärer Insuffizienz ausführlich hingewiesen.

Berechnen wir die tubuläre Glukoserückresorption mit der Inulinclearance, so resultieren in mehreren Fällen abnorm niedrige ja auch negative Werte. Es ist jedoch nicht denkbar, daß mehr Zucker im Urin erscheint, als glomerulär filtriert wird, so daß in diesen Fällen ein zu kleines Glomerulusfiltrat angenommen werden muß. Beim Inulin handelt es sich um ein Polysaccharid der Fruktose und es besteht absolut die Möglichkeit, daß das

Inulin während seines Aufenthaltes im Organismus bzw. unter den verschiedenen chemischen und physikalischen Einflüssen während der Zubereitung zu einer injektionsfertigen Lösung zu kleineren Bausteinen bzw. zu Fruktose hydrolysiert und rückresorbiert wird. Das würde bedeuten, daß man mit Hilfe der Inulinclearance zu kleine Werte errechnet. E k e h o r n hat in einer ausführlichen Arbeit ebenfalls zu diesem Problem Stellung genommen und behauptet, daß die Werte der Inulinclearance zu klein sind. Er begründet dies damit, daß Inulin zwar ein sehr inaktiver Zucker ist und von den Tubuli gewisser Spezies wie zum Beispiel Hund, Schaf, Kaninchen u. a., wo die Inulinclearance = Kreatininclearance ist, nicht rückresorbiert wird. Andererseits kann aber eine Rückresorption des Inulins beim Menschen und Affen, wo die Inulinclearance kleiner als die Kreatininclearance ist, nicht ohne weiteres abgelehnt werden, wie auch eine Hydrolyse in die sehr leicht resorbierbare Fruktose nicht auszuschließen ist. Wesentlich für die Annahme einer Rückresorption des Inulins sind Untersuchungen bei Phlorizinvergiftungen, wodurch es zur völligen Hemmung der Zucker-Phosphorylierung und damit der Zuckerrückresorption kommt. E k e h o r n zitiert S m i t h und C l a r k e , die unter Phlorizin beim Schimpansen eine völlige Angleichung der Glukose- und der Inulinclearance an die Kreatininclearance fanden, was nach E k e h o r n auf eine Hemmung der Glukose- und Inulinrückresorption zu beziehen sei.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Drei Gruppen von Patienten (14 Nierengesunde, 12 Diabetiker und 3 Patienten mit tubulärer Insuffizienz) wurden einer langdauernden Zuckerbelastung unterworfen, so daß eine Glykosurie auftrat. Gleichzeitig wurde die Kreatininclearance und in einigen Fällen die Inulinclearance bestimmt. Mit Hilfe des Blutzuckers, des Glomerulusfiltrates und des ausgeschiedenen Zuckers konnte die tubuläre Rückresorptionskapazität für Glukose

bestimmt werden.
Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1) Die tubuläre Rückresorption für Glukose stellt bei Nierengesunden keine feste Größe dar. Sie zeigt eine Abhängigkeit von der Clearance und damit vom Kreislauf und sinkt bei längerer Untersuchungsdauer sehr stark ab, was auf eine Erschöpfung aktiver Rückresorptionsvorgänge bezogen wird.

2) Beim Diabetiker besteht eine feste Beziehung zwischen Blutzuckerangebot und Rückresorption. Das Verhältnis dieser beiden Größen (load/Tmg) liegt auch bei längerer Untersuchungsdauer um 1,25. Die tubuläre Rückresorption für Glukose sinkt also nicht ab.

3) Bei tubulären Insuffizienzen besteht ebenfalls bei den einzelnen Versuchen eine feste Beziehung zwischen Angebot und Rückresorption. Es wird hieraus auf einen passiven vom Kreislauf gesteuerten Rückresorptionsmechanismus geschlossen.

4) Wird die tubuläre Rückresorption mit Hilfe der Inulinclearance errechnet, so kommt man teilweise zu sehr niedrigen und auch negativen Werten. Es wird dies durch eine zu niedrige Bestimmung des Glomerulusfiltrates infolge Hydrolysierung des Inulins zu kleineren Bausteinen mit tubulärer Rückresorption erklärt, worauf früher schon E k e h o r n hingewiesen hat. Nach diesen Untersuchungen entspricht die Kreatininclearance den Gegebenheiten besser als die Inulinclearance.

In den Tabellen gebräuchliche Abkürzungen

MV = Urinminutenvolumen (ccm/min)

GFR (Kr) = Glomerulusfiltrat = Kreatininclearance(ccm/min)

GFR (In) = Glomerulusfiltrat = Inulinclearance (ccm/min)

Blz = Mittlerer Blutzucker (mg%)

load = Filtrierter Zucker (mg/min)

Uz = Im Urin ausgeschiedener Zucker (mg/min)

Tmg = Rückresorbierter Zucker (mg/min)

Schw = Nierenschwelle für Glukose (mg%)

$\frac{\text{load}}{\text{Tmg}}$ = Quotient aus $\frac{\text{filtrierter Zucker}}{\text{rückresorbierter Zucker}}$

Tabelle 1 a

Zuckerbelastung bei 7 nierengesunden Männern.

	MV	GFR (Kr)	BLZ	load (Kr)	Uz	Tmg (Kr)	Schw. (Kr)	load / Tmg	GFR (In)	load (In)	Tmg (In)	Schw. (In)	Min.
1) Sta.	14,1	141	322	455	74	381	270	1,19	142,5	459	385	270	15
2739/52	16,4	138	329	455	98	357	258	1,27	132	434	336	254	15
Ausgeheilte Glomerulo-	11,0	130	304	395	99	296	227	1,34	125	380	281	224	15,5
nephritis	3,4	130	295	384	92	292	224	1,32	93	274	182	195	15,5
61 min.													
2) Schn.	14,5	182	322	586	168	418	229	1,4	134	432	264	197	22
1922/52	11,5	159	419	667	299	368	231	1,81	104	436	137	132	23
Hufeisenniere	11,1	162	464	752	372	380	234	1,98	116,5	541	169	145	22
67 min.													
3) Sei.	4,5	102	329	336	228	108	106	3,1	108	355	127	118	30
H 1290/52	5,4	111	382	424	270	154	139	2,75	106,5	407	137	129	30,5
Arthrosis def.	5,7	145	397	576	338	238	164	2,42	107	425	87	81	30,5
121 min.	5,6	143	397	568	364	204	143	2,79	107,5	226	62	58	30
4) Rau.	6,6	190	414	787	265	522	275	1,51	122,5	517	252	206	14
2106/52	10,5	167	500	835	359	476	285	1,75	89	446	87	97	16
Ausgeheilte Glomerulonephr.	19,5	136,5	582	795	512	283	207	2,81	88	514	2	0	14
44 min.													
5) Kau.	4,4	141	249	351	145	206	146	1,7	139	346	201	145	32
1903/52	3,8	131	242	317	136	181	138	1,75	106	257	121	114	32
Progr.Sklero-	3,3	134	227	304	174	130	97	2,34	129	293	119	92	32
dermie	3,2	129	209	270	145	125	97	2,16	119,5	250	105	88	32
128 min.													
6) Ha.	10,6	166	213	354	64	290	175	1,22					15
H 2919/54	11,8	131	213	279	59	220	168	1,27					15
Ausgeheilte Glomerulonephr.	8,9	98,5	194	191	36	155	158	1,23					16
78 min.	5,4	156,5	167	262	Spur	262	167	1,0					16
	4,5	151	131	198	0,0	198	–	–					16
7) Ke.	6,3	117	279	326	211	114	99	2,86					25
1368/52	10,8	141	336	474	241	233	165	2,4					25,5
Vegetative Dystonie	6,6	121	378	457	295	162	134	2,88					25,5
101 min.	5,0	89	349	310	272	38	43	8,15					25

Tabelle 1 b

Zuckerbelastung bei 7 nierengesunden Frauen.

	MV	GFR (Kr)	Blz	load (Kr)	Uz	Tmg (Kr)	Schw (Kr)	load/Tmg	GFR (In)	load (In)	Tmg (In)	Schw (In)	Min.
8) Er. 1041/52 Ulcus duodeni 52 min.	2,6	133,5	203	271	45	226	170	1,19					26
	2,0	107	169	181	41	140	130	1,3					26
9) Seuf. 1043/52 essent.Hypertonie 31 min.	1,4	82,5	276	228	49	179	216	1,27					31
10) Neck. 2628/52 Zustand nach leichter Hepatitis 42 min.	5,1	112	361	405	178	227	203	1,78	107,5	388	210	195	21
	5,0	104	375	390	180	210	202	1,85	93,5	350	170	182	21
11) Neun. 2102/52 Vegetative Dystonie 50 min.	13,8	110	318	350	220	130	118	2,69	83,5	265	45	54	17
	16,1	119	364	433	317	116	98	3,73	76,5	278	- 39		16
	9,2	86	373	320	249	71	83	4,5	66	247	- 2		17
12) Rei. 2104/52 Gastritis 74 min.	12,9	119	269	320	152	178	150	1,8	90,5	255	103	109	18
	8,6	116,5	336	392	236	156	134	2,52	78,5	264	28	35	19
	11,8	115	385	443	290	153	133	2,9	94	362	72	77	18,5
	10,8	137	399	547	363	184	134	2,97	87,5	349	- 14		18,5
13) Str. 2984/52 Nephrolithiasis li. 95 min.	9,7	84	353	296	141	155	185	1,91	69	244	103	149	24
	8,7	86	380	327	182	145	169	2,26	76	288	106	140	24
	7,2	93	395	367	209	158	170	2,32	77,5	306	97	125	23
	8,2	98	402	394	205	189	193	2,08	78,5	315	110	140	24
14) Sta. 2110/52 Zustand nach Schwangerschaftsnephropathie 117 min.	4,9	137	408	560	120	440	321	1,27	69	282	162	235	29
	5,7	140	432	605	226	379	271	1,6	64	276	50	78	29
	6,0	137	453	621	223	398	290	1,56	62	281	58	94	29
	6,0	112,5	420	472	227	245	217	1,93	62	260	33	53	30

Tabelle 2 a

Zuckerbelastung bei 9 diabetischen Männern.

	MV	GFR (Kr)	Blz	load (Kr)	Uz	Tmg (Kr)	Schw (Kr)	load / Tmg	GFR (In)	load (In)	Tmg (In)	Schw (In)	Min.
15) Schm. 2621/52 Diabetes Arterioskle- rose 65 min.	8,5	88,5	307	271	26	245	277	1,11	57,5	177	151	263	16
	6,9	84	303	254	31	223	266	1,14	61	185	154	253	16
	5,8	71,5	296	212	22	190	266	1,11	58	172	150	259	17
	5,1	73	289	211	21	190	260	1,1	60	173	152	255	16
16) Mey. 2583/52 Diabetes 88 min.	3,5	153,5	322	494	97	397	259	1,245	127,5	411	314	246	21,5
	3,8	152	311	473	102	371	244	1,275	145	451	349	241	22
	3,0	126	289	364	74	290	231	1,25	144	417	343	239	22
	2,5	128,5	279	359	55	304	237	1,18	142	398	343	241	22,5
17) Fau. 1379/52 Diabetes 84 min.	2,1	140	234	328	115	213	152	1,54					28
	2,2	200	251	502	113	389	195	1,29					28
	2,2	132	256	338	108	230	174	1,47					28
18) Haa. 1704/52 Diabetes 89 min.	2,8	129	316	408	107	301	234	1,36					30
	4,0	122,5	316	387	120	267	218	1,45					29
	2,6	137	283	388	79	308	225	1,25					30
19) Drei. 509/53 Diabetes Pyelonephritis re. 115 min.	3,1	94	241	227	74	153	163	1,48	87	211	137	157	29
	3,5	96,5	227	219	71	148	154	1,47	82	186	115	141	29
	4,2	92	212	195	55	140	153	1,39	90	191	136	152	28
	3,4	90	201	181	34	147	164	1,23	95	191	157	165	29
20) Coll. H 2913/54 Diabetes 112 min.	9,9	75,5	258	195	79	116	154	1,68					28
	7,0	62,5	279	174	77	97	155	1,8					28
	2,3	66	289	191	72	119	180	1,6					28
	2,8	62,5	287	179	89	90	144	1,99					28
21) Stra. H 2561/53 Diabetes 148 min.	6,0	51,5	208	107	36	71	138	1,51					25
	9,3	80	203	162	37	125	156	1,3					24
	14,4	146	187	273	51	222	152	1,23					24
	7,3	102	178	182	22	160	156	1,14					25
	7,8	99,5	180	179	16	163	164	1,1					25
	7,9	98	189	185	20	165	169	1,12					25
22) Weg. 1221/52 Jugendlicher Diabetes 146 min.	1,5	84,5	166	140	39	101	120	1,39					29
	1,3	90	153	137	30	107	119	1,28					29,5
	1,2	106,5	153	163	33	130	122	1,25					29
	1,0	123	158	194	26	168	137	1,15					29,5
	0,95	89	197	175	23	152	171	1,15					29
23) Hon. 1009/53 Diabetes Lungen-Tbc. 152,5 min.	10,1	131,5	251	330	32	288	219	1,15					31
	3,4	123,5	244	302	40	262	212	1,15					30
	1,9	123	233	287	34	243	198	1,18					30
	1,1	106	189	200	7	193	181	1,04					31
	0,85	115,5	149	172	0,0	172							30,5

Tabelle 2 b

Zuckerbelastung bei 3 diabetischen Frauen.

	MV	GFR (Kr)	BLZ	load (Kr)	Uz	Tmg (Kr)	Schw (Kr)	load / Tmg	GFR (In)	load (In)	Tmg (In)	Schw (In)	Min.
24) Glü. 2749/53 Diabetes Morgagni Syndrom 161 min.	2,1	103	183	189	25	164	159	1,15					40
	2,0	96	208	200	68	132	138	1,51					41
	2,9	108,5	259	281	157	124	105	2,26					40
	3,2	103,5	298	308	225	83	80	3,84					40
25) Se. 55/54 Diabetes 205 min.	1,3	60	146	87	-	-	-	-					41
	4,8	75,5	185	140	14	126	167	1,11					41
	3,9	70,5	217	153	14	139	197	1,1					41
	1,9	65	201	131	2	129	198	1,01					41
	3,9	70,5	185	130	-	-	-	-					41
26) Wa. H 3538/54 Diabetes 127 min.	4,5	112,5	387	436	121	315	280	1,38					25
	4,0	101	342	346	100	246	243	1,41					25,5
	5,5	109,5	315	345	82	263	240	1,31					25,5
	5,4	102,5	275	282	11	271	264	1,04					25
	4,7	99	209	207	0	207	-	-					25

Tabelle 3

Zuckerbelastung bei 3 Patienten mit pathol. Nierenbefund.

	MV	GFR (Kr)	BLZ	load (Kr)	Uz	Tmg (Kr)	Schw (Kr)	load / Tmg	GFR (In)	load (In)	Tmg (In)	Schw (In)	Min.
27a) Inz. 2633/52 Tubuläre Insuffizienz 130 min.	4,6	69,5	236	164	99	65	94	2,52	58	137	38	66	25
	6,5	102	282	288	156	132	130	2,18	66	186	30	46	27
	6,3	86,5	286	247	141	106	123	2,33	57	163	22	39	26
	6,7	91,5	288	264	136	128	140	2,05	64	184	48	76	26
	4,5	54	273	147	93	54	82	2,73	44	120	27	62	26
27b) wie 27a) 8 Wochen später nach Ausheilung 37 min.	8,4	138,5	333	461	281	180	130	2,56	136	455	174	128	14
	0,2	105	424	445	365	60	57	6,8	96	407	22	23	13
28) Schm. 1717/52 Prostatahypertroph. Pyelonephr. 58 min.	16,3	90	283	255	105	140	155	1,83	116	328	223	192	29
	17,4	78	340	266	201	65	84	4,06	111	378	177	160	29
29) Mem. 2207/53 Chron. Pyelonephr. 69 min.	5,5	46	517	238	54	184	400	1,3	20	104	50	247	23
	9,1	71,5	651	465	146	319	446	1,46	27	176	130	481	23
	8,6	71	722	512	143	369	520	1,39	33	238	195	590	23

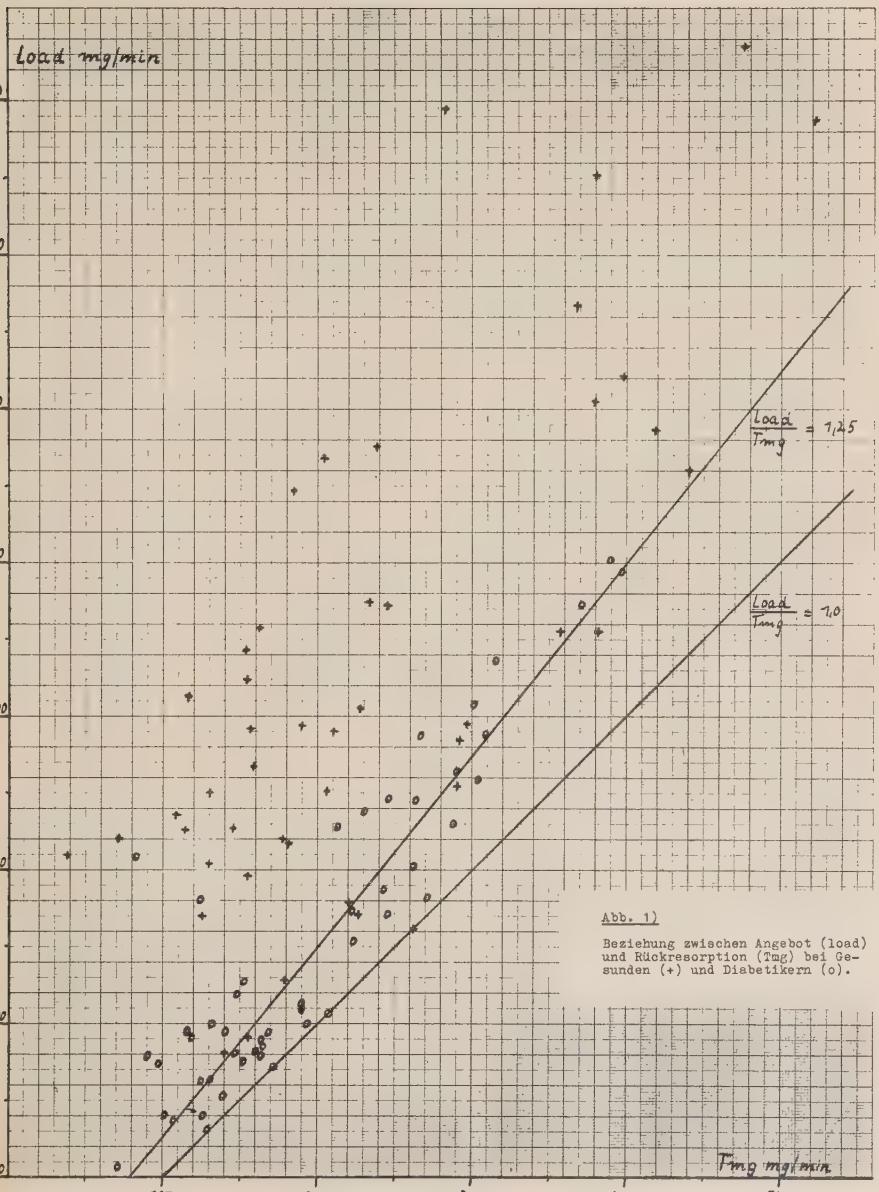

Abb. 1)

Beziehung zwischen Angebot (load) und Rückresorption (Tmg) bei Gesunden (+) und Diabetikern (o).

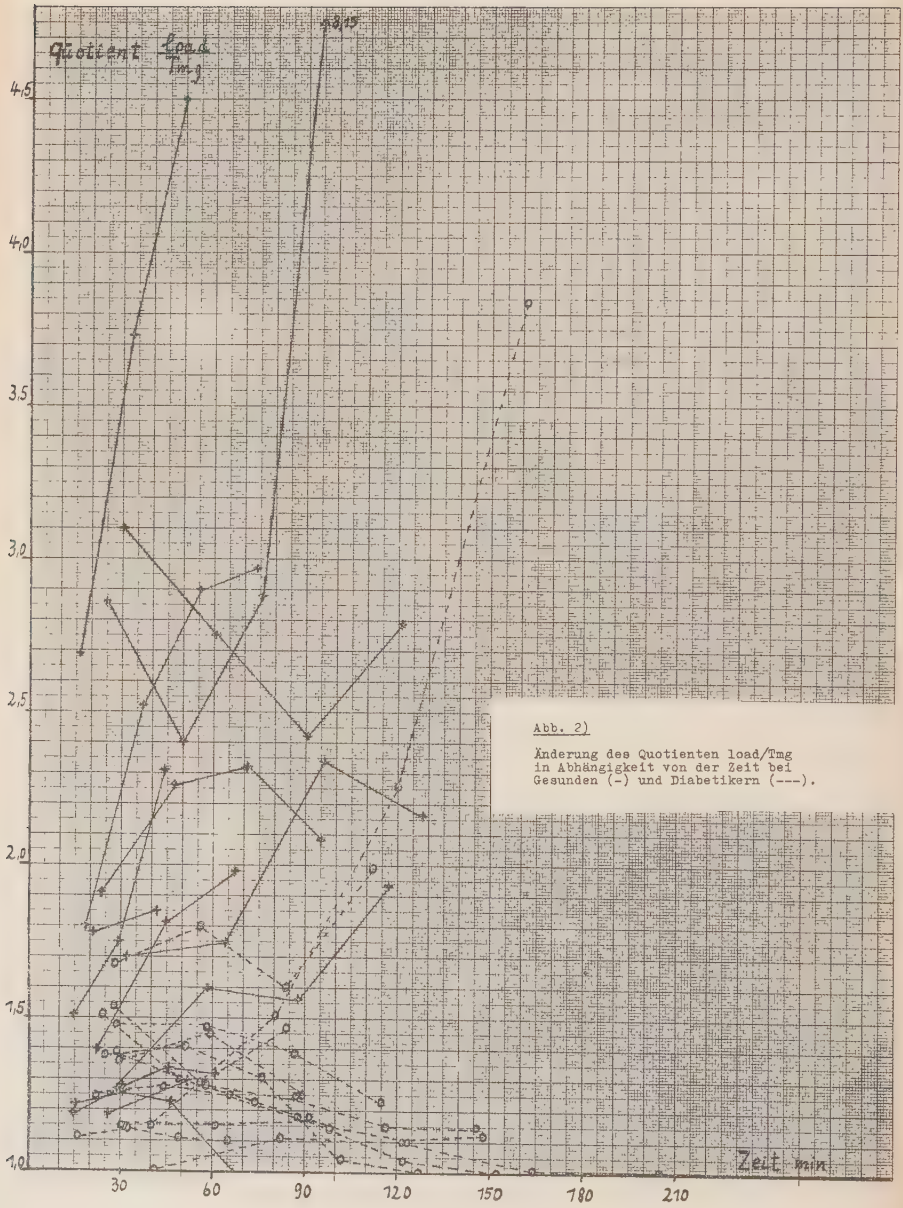

Abb. 2)

Änderung des Quotienten load/Tmg in Abhängigkeit von der Zeit bei Gesunden (-) und Diabetikern (---).

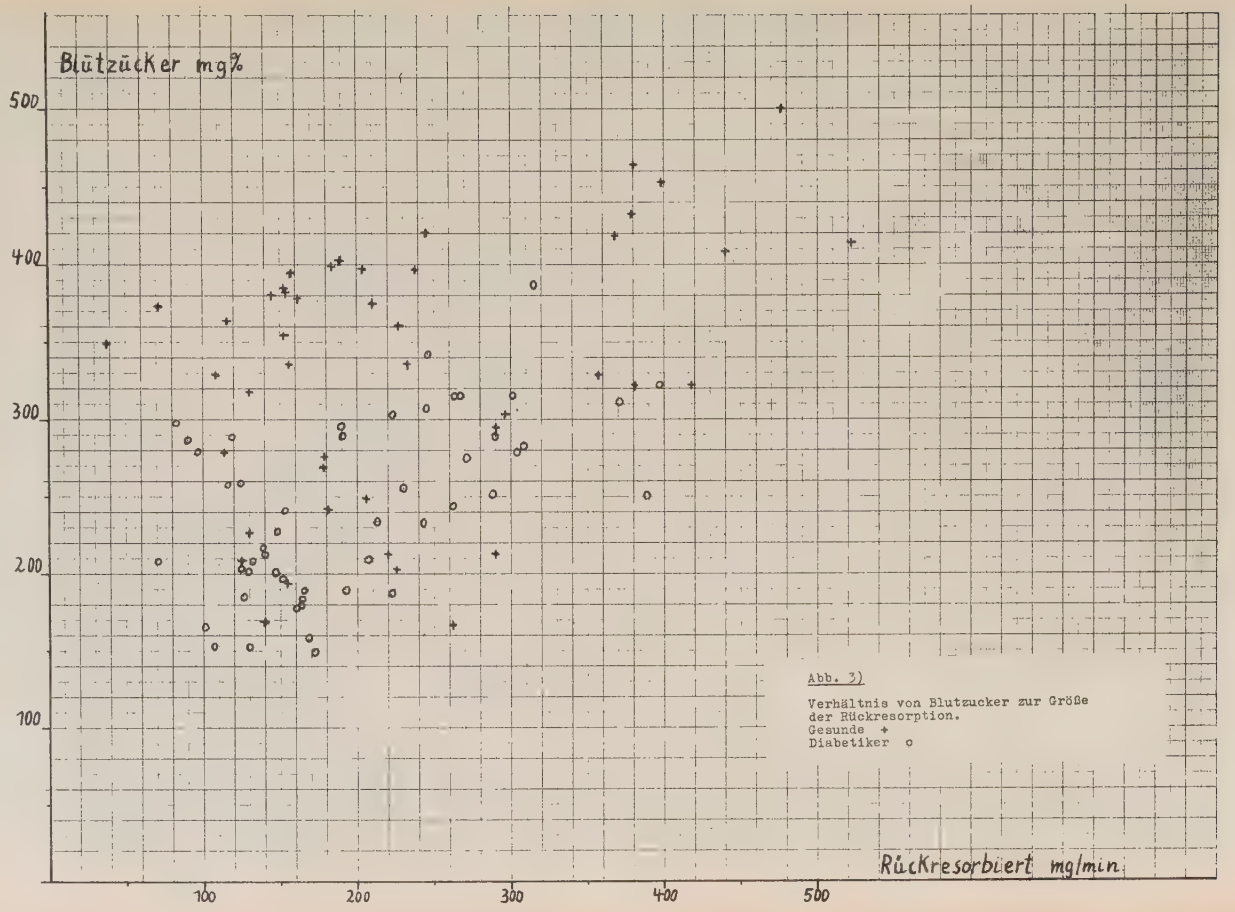

Abb. 3)

Verhältnis von Blutzucker zur Größe der Rückresorption.
Gesunde +
Diabetiker o

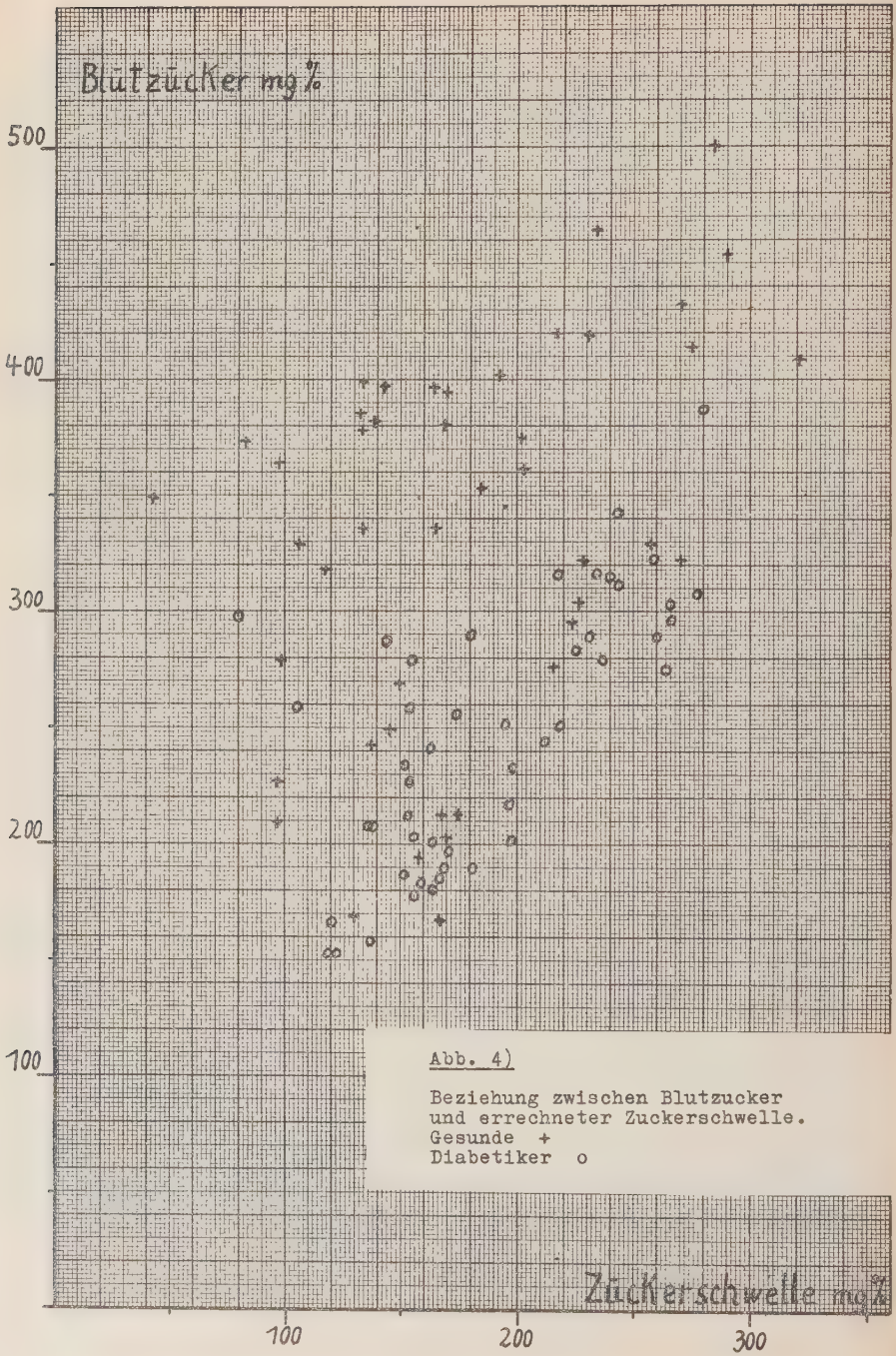

Abb. 4)

Beziehung zwischen Blutzucker
und errechneter Zuckerschwelle.
Gesunde +
Diabetiker o

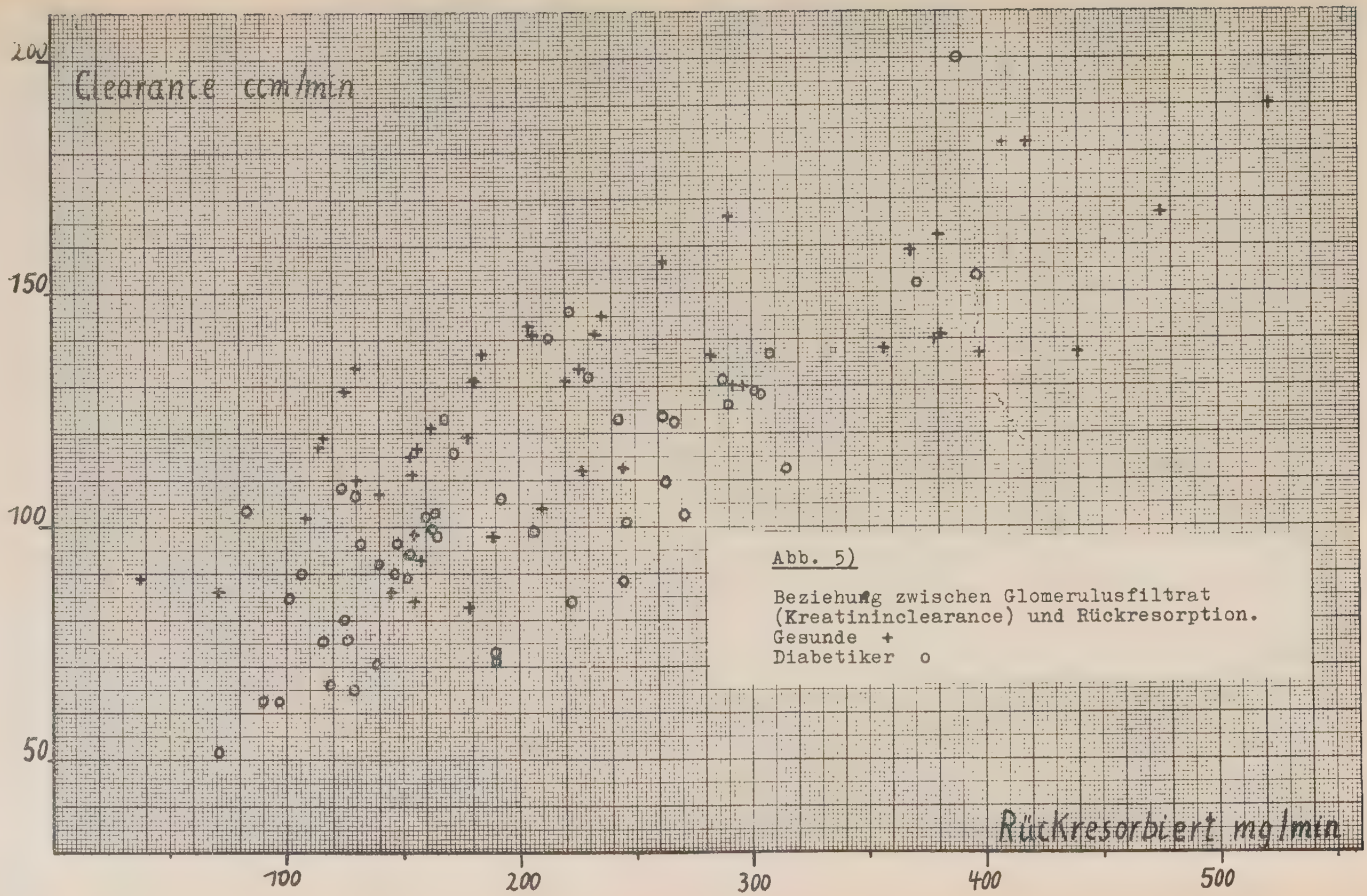

Abb. 5)

Beziehung zwischen Glomerulusfiltrat (Kreatininclearance) und Rückresorption.
Gesunde +
Diabetiker o

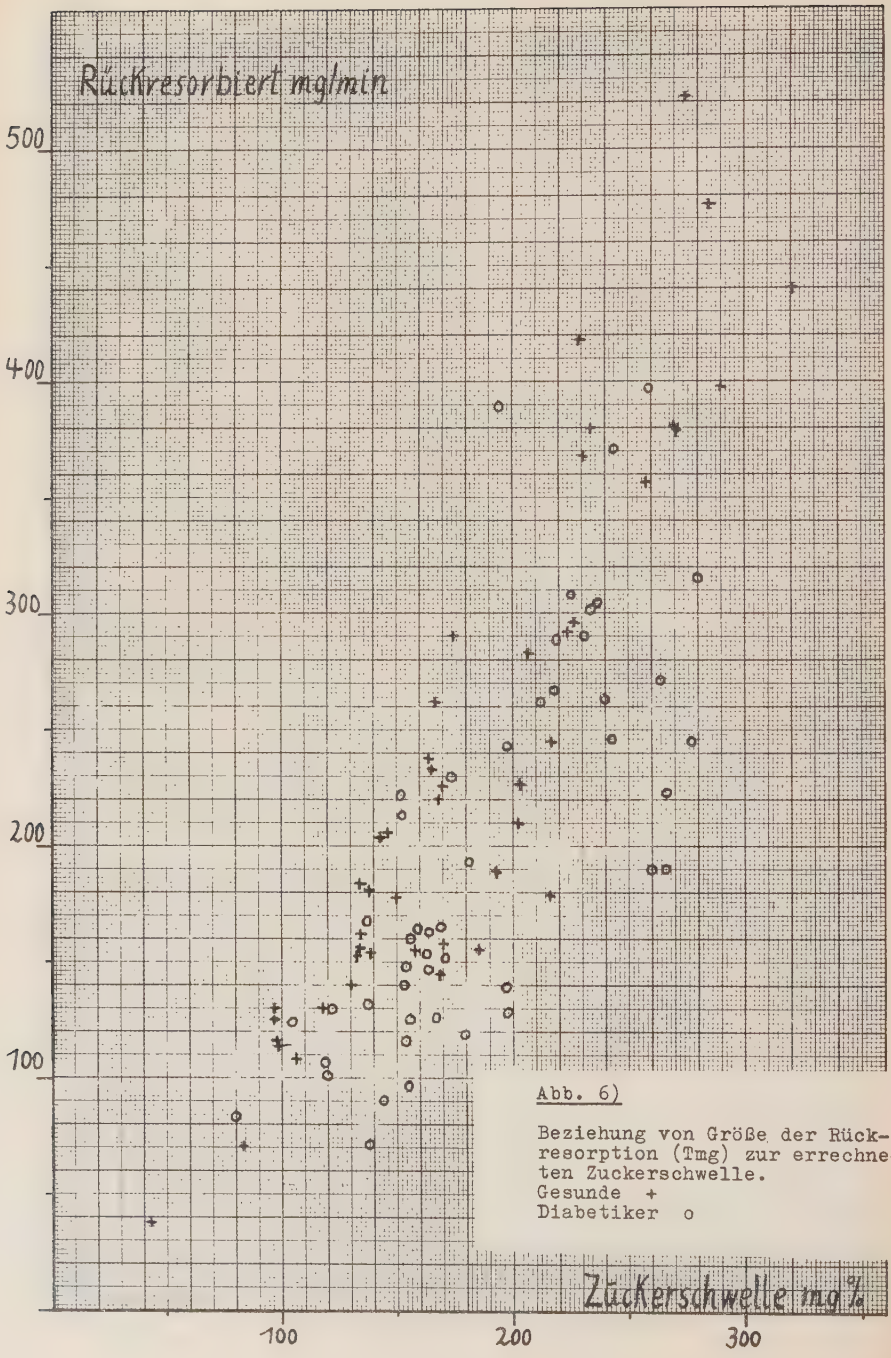

Abb. 6)

Beziehung von Größe der Rückresorption (Tmg) zur errechneten Zuckerschwelle.
Gesunde +
Diabetiker o

Herrn Privatdozenten Dr. med. J. M o e l l e r bin ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung zu größtem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m möchte ich für die Gewährung eines Arbeitsplatzes und die freundliche Übernahme des Korreferates meine größte Dankbarkeit ausdrücken.

Literatur

1) EKEHORN, G.:
Acta Med.Scand., 118,135, (1944)

2) FABER, K. and K.M. HANSEN:
Acta Med.Scand., 53, 372, (1923).

3) FARBER, S.J., E.Y. BERGER and D.P. EARLE:
J.Clin.Invest. 30, 125, (1951).

4) FRANK, E.:
Die Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels, Basel 1949.

5) GOLDRING, W.u.H.W. CHASIS:
Hypertension and hypertensive disease, New York 1944.

6) GOVAERTS, P.:
Acta clin.belg. 5,1, (1950).

7) HIMSWORTH, H.P.:
Biochem. J.25, 1128, (1931).

8) KLEINSCHMIT, A.:
Klin. Wschr. 37/38, 873, (1953).

9) MOELLER, J. u. W.REX:
Z.Klin.Med. 150, 103, (1952).

10) MOELLER, J.:
Medizinische 4, 114, (1954).

11) MOELLER, J. u. M. MARQUARDT:
Arch.exper.Path.u. Pharmakol. Bd.222, S. 302-310 (1954).

12) POPPER, H., E. MANDEL u. H. MAYER:
Biochem.Zschr. 291, 354, (1937).

13) ROBERTSON, J.A. and C.H. GRAY:
Lancet 12, (1953 II).

14) ROE, J.H., J.H. EPSTEIN u. N.P. GOLDSTEIN:
J.Biol.Chem., 178, 839, (1949).

15) SPÜHLER, O.:
Zur Physiopathologie der Niere, Bern 1946.

16) SZENES, T. u. M. FÖLDI:
Schweiz.med.Wschr. 36, 876, (1948).

17) WATSCHINGER, B.:
Wiener Zschr.inn.Med. 6, 241, (1951).

18) WEILER, F.:
Ber.d.ges.Physiol.u.Pharmak.116, 263 (1940)

19) WOLLHEIM, E.:
Helvetica Medica Acta, Vol.18, 340, (1951

20) WOLLHEIM, E.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 211, (1952).

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 3. 5. 1925 als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Friedrich Wilhelm L o h s e und seiner Ehefrau Elisabeth Klara, geb. Goeser, in Hagen/Westfalen geboren. Nach der Grundschulzeit in Sylbach/Lippe besuchte ich seit 1935 das Gymnasium in Detmold, sowie Oberschulen in Berlin, Bad Salzuflen und Gütersloh. Nach der Militärzeit und Gefangenschaft von 1943 - 1945 bestand ich im März 1946 in Bad Salzuflen das Abitur und immatrikulierte zum Wintersemester 1946 an der Universität Würzburg. Hier legte ich im Frühjahr 1949 das Physikum und am 7. März 1952 die ärztliche Prüfung ab. Vom 15. März desselben Jahres bis zum 31. März 1953 war ich an der medizinischen Universitätsklinik in Würzburg als Medizinalpraktikant tätig, führte dann von April bis September 1953 die Landpraxis meines erkrankten und verstorbenen Vaters weiter und arbeitete von November 1953 bis April 1954 als Volontärassistent nochmal an der medizinischen Universitätsklinik in Würzburg. Ich war dann von Mai bis Juli 1954 als Gastarzt auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Landeskrankenhauses in Detmold, vertrat anschließend im August und September drei praktische Ärzte und begann am 1. Oktober 1954 im Krankenhaus Hoffmannstift in Bad Salzuflen als Gastarzt eine chirurgische Ausbildung.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedrich Lohse.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 5